

Sık Rekürrens Gösteren Üveit Olgularında Interferon Alfa Tedavisi

Üzeyir ERDEM¹, M. Zeki BAYRAKTAR², F. Mehmet MUTLU³,
Atilla BAYER⁴, Yusuf UYSAL⁵

ÖZET

Klasik üveit tedavisine rağmen inflamasyonun baskılanamadığı olgularla sık rekürrens gösteren 22'si Behçet hastalığı tanısı almış ve 5'nde etyolojiye yönelik bir patoloji belirlenemeyen panüveit olgularından oluşan toplam 27 hastaya alfa interferon tedavisi uygulandı. Hastalara standart protokol olarak 1 ay süren steroid tedavisinin son haftasından itibaren haftada 3 gün 4,5 milyon ünite interferon alfa 2a toplam 90 milyon ünite olacak şekilde subkutan yoldan uygulandı. Sonuçlar, remisyonda geçen ortalama süre bakımından kontrol gurubu olan ve steroid+siklosporin kullanan hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı. Tedavi grubunda interferon başlandıktan sonraki ilk atağa kadar geçen ortalama remisyon süresi 6,8 ($\pm 5, 3$) ay kontrol grubunda ise 3,8 ($\pm 2, 4$) ay olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0, 001$). Sonuç olarak; interferon kullanımının remisyonda geçen süreyi kontrol gurubuna göre uzattığı ve klasik üveit tedavisiyle sık rekürrens gösteren olgularda remisyon süresini uzatmak amacıyla kullanılabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER : *Interferon alfa, Behçet hastalığı, üveit*

SUMMARY

INTERFERON ALPHA TREATMENT FOR UVEITIS WITH FREQUENT RECURRENCES

Twenty seven patients with ocular inflammatory reactions that could not be suppressed or had frequent uveitis attacks with classical uveitis treatment were treated with interferon alpha . 22 of the 27 patients had been diagnosed as Behçet's disease and 5 diagnosed as idiopathic panuveitis. As a standard protocol at the last week of 1-month steroid therapy, interferon alpha was given 4,5 million IU three times a week subcutaneously with a total of total 90 million IU. The results were compared with the control group treated with cyclosporin and prednisone according to remission period and attack number during follow up. Remission period in interferon group is mean 6,8 ($\pm 5, 3$) months and in the control group 3,8 ($\pm 2, 4$) months, the difference is statistically meaningful ($p=0, 001$). In conclusion, interferon alpha seemed to elongate the remission period with respect to control group, and can be used as an alternative therapy to elongate remission period in patients whose ocular involvements could not be suppressed with classical uveitis treatment. **Ret-vit 2000; 8 : 267 - 273.**

KEY WORDS : *Interferon alpha, Behçet's disease, uveitis treatment*

1. Uzm.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD.
2. Prof.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD.
3. Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları AD.
4. Yrd.Doç., Dr GATA Göz Hastalıkları AD.
5. Uzm.Dr., Elazığ Asker Hastanesi

GİRİŞ

Üveitlerin önemli bir kısmında etken belirlenememiştir. Etken belirlenen olgularda spesifik tedaviye ilaveten oküler inflamasyonu baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır. Çünkü inflamatuvar cevap oküler dokulara zarar vermektedir. Etkeni belirlenemeyen ve otoimmün kaynaklı üveitlerde atak sırasında anti-inflamatuvar ve immüno-supressif ajanların kullanılması sık rekürrensleri önleyememektedir¹.

Tüm üveit olgularının ve özellikle Behçet hastalığının etiolojisinde otoimmün bozuklukların rolü üzerinde durulmaktadır. Hastalığın etiopatogenezini açıklamak için günümüze dek bir çok çalışma yapılmıştır. Retinal bazı antijenlerin bulunması ve bunlarla deneysel otoimmün üveit modellerinin geliştirilebilmesi bu çalışmalara ivme kazandırmıştır¹⁻³.

Birçok çalışmada sitokinlerin (interlökinler, tümör nekrozis faktör, alfa veya gama interferon vs.) oküler inflamasyonun patogenezinde anahtar rolü oynadıkları gösterilmiştir. Bazı sitokinler ve sitokin inhibitörlerinin üveitte oküler inflamasyonun kontrolünde kullanılabildiği, sitokin sentez ve aktivitesini düzenleyen ilaçların anti-inflamatuvar tedavide yer almalarının da yakında olası olduğu bildirilmiştir^{1,2}. İnterlökin-1 reseptör antagonisti ve alfa interferon bunların başlıcaları olup; interlökin-10 ve TGF-beta'nın bu konuda büyük umutlar vadettiği bildirilmiştir^{1,3}.

1986 yılında Tsambaos ve arkadaşları⁴ rekombinan lökosit alfa interferonun Behçet sendromunun tedavisinde kullanılabileceğini bildirmiş, 1993 yılında Durand ve ark.⁵ İnterferon alfa'nın oküler tutulumla seyreden bir Behçet hastasında faydalı bulunduğunu, vas-külit, papillit ve kistoid maküler ödemi olan 43

yaşındaki bu hastada, oral ve sistemik 100 mg steroidin azaltılarak verilmesini takiben 2 yıl boyunca hastaya düşük doz (10mg prednisolon) steroid yanında interferon alfa tedavisi uygulamasıyla ilave tedaviye gerek kalmaksızın hastalığın kontrol altında tutulduğunu bildirilmiştir. Feron ve ark.⁶ 1994 yılında benzer şekilde iyi sonuç aldıklarını açıklamışlardır. Münke ve ark.⁷ ise Hepatit C'li bir Behçet olgusunda interferon alfa tedavisini takiben Behçet bulgularının kaybolduğunu saptadılar. Ülkemizden Azizerli, Alpsoy, Hamuryudan ve ark.⁸⁻¹⁰ Behçet hastalığının değişik formlarında interferon tedavisini değerlendirmişler ve genel olarak aftöz ülserlere topikal interferon uygulanması dışında faydalı bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, diğer tedavilere dirençli 7 oküler Behçet hastası ve 1 etiyojisi belirlenememiş posterior üveit olgusunda uygulanan interferon alfa tedavisiyle hastaların tamamında faydalı etkiler görüldüğü bildirilmiştir¹².

Bu çalışmada, oküler inflamasyonun baskılanmasında güçlkle karşılaştığı ve rekürrenslerin sık görüldüğü Behçet hastalığı ve etyolojik nedeni saptanamayan üveit olgularında bilinen klasik tedavi yöntemlerinin dışında interferon tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Gurubu kriterlerine¹² göre 22' si Behçet hastalığı tanısı konmuş, 5 tanesi idiopatik olarak tanımlanan ve posterior üveit bulguları bulunan ve GATA Göz Hastalıkları Anabilimdalı'nda 1993-1996 yılları arasında interferon alfa tedavisi uygulanarak düzenli takip edilen toplam 27 hastayı kapsamaktadır. Kontrol gurubundaki hastalar son bir yıl içinde en

az 4 atak geçirmiş ve steroid dışında tedavi almamış olan hastalar arasından seçilirken, çalışma grubundaki hastalar verilen çeşitli immunosupressif tedavilere rağmen son bir yıl içinde en az 4 atak geçirmiş hastalar arasından seçildi. Hastalar, üveit takip formu ile sorgulandıktan sonra görme keskinliği, biyomikroskopi, goniyskopi bazı olgularda indirekt oftalmoskopi muayenelerini kapsayan detaylı bir göz muayenesi yapıldı. Gerekli olgular fundus flöressein anjiografi ile değerlendirildi. Tüm olgularda sistemik otoimmün ve kollojen doku hastalıkları ve üveit etyolojisinde bulunabilecek diğer hastalıklar araştırıldı. Hastalar ilk ayda 15 günde, sonraki dönemde ayda bir kontrollere çağrıldı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İnterferon alfa hiç bir hastaya ilk tedavi seçeneği olarak verilmedi. Sadece steroid + siklosporin kullanılan 19' u Behçet' li 24 hasta kontrol grubu olarak alındı. Tedavi protokolleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Siklosporin kullanan hastalar kan düzeyi 400-800 ng/ml olacak şekilde her kontrolde takip edilerek dozlar ayarlandı. Siklosporin kullanan hastalarda ilk bir ay sonrasında gün aşırı 10 mg prednizolon tedavisine devam edildi. Kontrol altındayken gruplardaki remisyonunda geçen ortalama süre belirlendi.

Gruplar, istatistiksel olarak karşılaştırılırken bağımsız gruplar için student t testi ve ki kare testi kullanıldı. Anlamlılık derecesi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi grubunda hastalar en az 6 en fazla 75 ve ortalama 42.5 ± 7.2 ay; kontrol grubunda ise en az 6 en fazla 46 ve ortalama 34.4 ± 4.2 ay takip edildi. Takip süresi bakımından, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

($p=0.27$). Kontrol ve tedavi grubundaki hastaların hepsi erkekti (Tablo). Tedavi grubunda yaş en az 21 en fazla 55, ortalama 29.7 ± 9.33 ; kontrol grubunda ise en az 21 en fazla 49 ortalama 27.2 ± 5.22 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.63$). Takip süresince gelişen atak sayısı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.061$). İnterferon kullanılanlarda ortalama remisyon süresi 6.8 ± 5.3 ay kontrol grubunda ise 3.8 ± 2.4 aydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Tedavi Sonrası yıllık ortalama atak sayısı İnterferon kullanılanlarda ortalama 1.3 ± 0.8 kontrol grubunda ise 2.9 ± 2.7 ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Takip süresince hiçbir hastada interferonun yan etkileri olan granülositopeni, transaminaz yüksekliği, aritmi, hipotansiyon, santral sinir sistemi toksitesine rastlanmadı. Hastaların tamamında ilk uygulama dozlarında 500 mg parasetamol ile kontrol altına alınan ve genellikle 3. dozdan sonra kaybolan ateş ve adale ağrıları görüldü. Siklosporin grubunda hiç bir hastada önemli düzeyde bir nefropati görülmedi. Her iki grupta da tedavinin kesilmesini gerektirir bir yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Behçet hastalığının histopatolojik incelemelerinde perivaskülite eşlik eden doku hasarı gözlenir. Patolojik görünüm esas olarak küçük damarları tutan hemorajik vaskülit olup altta yatan esas mekanizmanın immün kompleks birikimi olduğu ileri sürülmüştür¹.

Gerçekte bazı lezyonlarda kompleman birikimlerinin mevcudiyeti bildirilmiş olup bunu da dolaşan immün komplekslerin kanda gösterilmesi ve ön kamarada hipopyonlu vakalarda nötrofillerin mevcudiyeti desteklemiştir. Ayrıca aft ve vaskülitli cilt do-

Tablo 1 Grupların özellikleri.

Özellik	İnterferon grubu	Kontrol grubu	p
n	27	24	
Yaş	29.7±9.3	27.2±5.22	.63
Seks			
Erkek	27	24	.000
Kadın	Yok	Yok	
Tedavi öncesi İzleme süresi	42.5±7.2	34.4±4.2	.270
Tedavi öncesi atak sayısı/yıl	4.3±2.7	3.1±2.4	.018
Remisyon süresi	6.8±5.3	3.8±2.4	.001
Tedavi Sonrası atak sayısı/yıl	1.3±0.8	2.9±2.7	.001

Tablo 2: Tedavi protokolleri

	İnterferon grubu	Siklosporin A grubu
1. hafta	1 mg/kg prednizolon po	1 mg/kg prednizolon po
2. hafta	0.75 mg/kg prednizolon po	0.75 mg/kg prednizolon po
3. hafta	0.50 mg/kg prednizolon po	0.50 mg/kg prednizolon po+ 5mg/kg-gün Siklosporin A po
4. hafta	0.25 mg/kg prednizolon po+	0.25 mg/kg prednizolon po+
	Haftada 3 gün 4.5 milyon IU İnterferon alfa 2a sc	5mg/kg-gün Siklosporin A po
3 ay	Gün aşırı 10 mg prednizolon po+ Haftada 3 gün 4.5 milyon IU İnterferon alfa 2a sc Toplam 90 milyon unitede bırak	Gün aşırı 10 mg prednizolon po+ 5 mg/kg Siklosporin A*5mg/kg-gün Siklosporin A po
Takip eden dönemde	Gün aşırı 10 mg prednizolon po+	Gün aşırı 10 mg prednizolon po+ 5mg/kg-gün Siklosporin A po *
Yeni atak geliştiğinde	Prednizolon protokolu yeniden+ +5mg/kg-gün Siklosporin A po	Prednizolon protokolu yeniden

* Siklosporin A kan düzeyleri 400-800 ng/ml olacak şekilde ilk bir ay 15 gün ara ile 1 kez, sonraki dönemde ayda bir kez düzenli olarak doz ayarlaması yapılmıştır.

kusundan alınan biyopsi materyallerinde lökositik infiltrasyon, geç dönemde ise lenfositik perivaskülit gözlenmiş ve hem hücrel hemde humoral immünitenin rol oynadığına ilişkin bulgular bildirilmiştir^{1,2}.

Birincil üveitlerde polimorfonükleer lökosit ve plazmosit infiltrasyonuna ilaveten koroidde

lenfosit infiltrasyonunun yoğun olarak izlendiği bildirilmiştir. İkincil ve kronik üveitlerde lenfosit infiltrasyonunun gözlenmesi üzerine birincil üveitlerde tip-3, tip-4, ikincil ve kronik üveitlerde tip-4 immün reaksiyonun ağırlıkta olduğu bildirilmiştir^{3,13}. Tip IV immün cevapta asıl mekanizmayı belirleyen T lenfositlerinin önemi, Behçet hastalığında da

birçok çalışmada vurgulanmıştır. Nussenblat rekürren hipopyonlu vakalarda nötrofillerden çok T lenfosit hakimiyetinin görüldüğünü bildirmiştir¹. Charteris ve arkadaşları ise şiddetli rekürren retinal vasküitle seyreden bir Behçet hastasında yaptıkları postmortem çalışmada; retinal damarlarda hiyalin kalınlaşma ve fazla miktarda IL2 reseptörü içeren CD4 lenfositten (T helper) yoğun infiltrasyon görüldüğünü bildirmişlerdir¹⁴. Th1 T lenfositlerinden IL2 uyarımını sağlayan mediatörlerin başında interferonlar gelmektedir¹.

Hastalığın aktivasyon dönemlerinde T helper aktivasyonu yanında T supressor fonksiyonu bozulmuştur. İmmün kompleks formasyonu ile vasküler endotelde kompleman aktivasyonu daha sonra nötrofil ve Natürel killer hücre aktivasyonu gelişerek vaskülit tablosunu başlatır. Dolaşan immün kompleksler ise damar harabiyetini başlatan mediatör rolü oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda kan immunoglobulinlerinde, serum proteinlerinde, proinflatuar sitokinlerin seviyelerinde (INF-gama, IL-1,2,6, TNF) ve dolaşan immün kompleks seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir^{1,15,16}. Dolaşımda IL1, IL6 ve tümör nekrozis faktör düzeyleri ile IgA, E ve M düzeyleri artmıştır. IgA içeren dolaşan immün komplekslerde ve kompleman sisteminde aktivasyon vardır^{16,17}.

CD4 T lenfositlerinin "helper-inducer" alt grubuna ait hücre yüzeyinde bulunan MHC-II antijeni glikoprotein yapıda olup immün tanıma fonksiyonunda etkin rol oynamaktadır. T-helper (Th) hücreler, hücreSEL immün cevabın indüksiyonundan ve seyrinden sorumludur. Antijenik uyarımı takiben salgıladıkları lenfokinlerle immün cevabı yönlendirirler. Bu hücreler salgıladıkları lenfokinlere göre iki guruba ayrılırlar ve farklı fonksiyonları vardır. Th1 hücreler İnterlökin-

2, TNF-beta, İnterferon-gama salgırlarlar geç tip hücreSEL immün cevabın gelişmesinde rol oynarlar. Th2 hücreler ise IL4, IL5, IL6 salgırlarlar ve B lenfositlerde antikor uyarımı yaparlar¹⁸. Bu bilgilerin ışığında Th aktivasyonu bize oküler Behçet hastalığının aktivasyonunda geç tip hücreSEL immün cevabın etkin olduğunu göstermektedir.

İmmün cevapta rol alan sitokinler konakçı savunma sisteminde hangi tip hücrenin veya antikor topluluğunun bulunacağını saptar. Sitokin türleri arasındaki denge reaksiyon tipini belirler^{16,17}. İnterferon-gama ve interlökin-1 hücreSEL immün cevabı oluşturan yardımcı-T hücrelerinin klas-1 alt grubunu indükler. İnterlökin-1 ayrıca anterior üveitlerde sellüler infiltrasyona ve protein ekstrasvazyonuna neden olur³). İnterlökin-4 ise yardımcı-T lenfositlerin 2. alt grubunu uyarıp B-Lenfosit kaynaklı erken tip hipersensitivite reaksiyonunu başlatır. B-lenfosit kaynaklı reaksiyon daha selimdir. Otoimmün reaksiyonun T-lenfositlerin 2. alt grubuyla oluşturulacak şekilde dönüştürülmesi üveitin önlenmesinde üzerinde çalışılan bir yöntemdir¹⁸.

Deksametazon ve siklosporin-A'nın intramusküler yoldan kullanımının polimorfonükleer lökositlerin aköze ve iris-siliyer cisme infiltrasyonunu inhibe ettiği, fakat bozulmuş kan-aköz bariyerine etkili olmadığı belirtilmiştir. Bu ajanlar prostaglandin E2'yi inhibe eder, fakat lökotrien B4'ün aköze ve iris-siliyer cisme salınmasını engelleyemezler¹⁹). Farklı üveit tiplerinde aköz ve vitrede T-lenfositler B-lenfositlerden fazla bulunmuştur¹⁷. Üveitin ilk fazında yardımcı T-hücreleri ortamı kaplar, sonra sitotoksik T-hücreleri dominant olur. Supresör (sitotoksik) T-hücreleri, sellüler immünite kaynaklı otoimmün reaksiyonu inhibe eder. Supresör T-hücrelerinin deneysel üveiti baskıladığı gö-

rülmüş ve interferon-alfa ile tedavi edilen hastalarda yardımcı T-lenfositin supresör T-lenfosit oranında bariz azalma tesbit edildiği bildirilmiştir⁸.

Tavşanlarda oluşturulan endojen üveit modelinde interferon-alfa kullanılan grupta kontrol grubuyla oküler inflamasyonun yoğunluğu bakımından fark olmadığı, eozinofilik infiltrasyonun kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur²⁰. İnterferon, makrofajlar başta olmak üzere hücrel ve humoral immünite üzerinde etkilidir^{18,21,22}. Buradan interferon tip I ve tip IV'ün immün cevap üzerine baskılayıcı etki gösterebileceği, tedavide alınan olumlu sonuçlara açıklık getirebileceği düşünülebilir.

İnterferon alfanın hepatit-B, Hairy cell lösemi, kaposi sarkomu gibi hastalıklarda kullanılması sonucu bu hastalarda supresör-T miktarının arttığının görülmesi ve deneysel otoimmün üveit modelinde supresör-T kullanılınca üveit atağının baskılanmış olması bizim çalışmamızda gördüğümüz remisyon süresinin uzamasında interferonun oküler inflamasyonu baskılayıcı etkisinin bir rolü sonucu olabilir. Behçet ve kronik üveitlerde aşırı duyarlılık reaksiyonlarını bir olayın indüklediği akla gelmektedir. İnterferon kullanımının immün cevabın baskılanmasını sağladığı kadar T lenfositlerden kaynaklanan immün cevabı tetikleyen uyarıların baskılanmasında etkili olduğuda düşünülebilir. Eğer bu söz konusuysa çok faktörle etki etme mekanizması daha önceki ilaçlara göre daha iyi sonuç verebilir. Son zamanlarda bu yönde çeşitli yayınlar bildirilmiştir²³⁻²⁵. Remisyon süresinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olması ve toplam atak sayısının az bulunması bu tip üveitlerin ana protokolünde mevcut olan belirli bir yaş dönemine kadar hastayı en az görme kaybıyla ulaştırma fikrine

uygun düşer. Ancak olgu sayısının bu konuda kesin ifadelerde bulunmaya yetmediği, daha fazla olgu ve takip süresine ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; otoimmünite kaynaklı üveitlerde akut inflamasyonun steroidle baskılandıktan sonra periyodik olarak düşük doz interferon kullanmanın, tekrarlayan atakların engellenmesinde ve remisyon süresinin uzamasında oldukça etkili olduğu görüldü. Ancak kalıcı tedavi protokollerinin belirlenmesi için uzun süreli interferon kullanımının daha büyük gruplar üzerinde daha uzun süreli araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB, Palestine AC: Basics. clinical evaluation of the uveitis patient. In: Nussenblatt RB, Palestine AC: Uveitis Fundamentals and clinical practice. Mosby Year Book Inc. St Louis ,1996, P: 1-90, 334-353.
2. Wakefield D. The role of cytokines in the pathogenesis of anterior uveitis. X. Icer Abstracts Physiology /Pharmacology September 1992.
3. Rosenbaum JT, Boney RS. Use of a soluble interleukin-1 receptor to inhibit ocular inflammation. Current Eye Research 1991; 10:1137-1139.
4. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behçet's syndrome: Treatment with recombinant leucocyte alpha interferon. Arch Dermatol Res 1986; 1: 249-54.
5. Durand JM, Kaplanski G, Telle H, Sayberand J, Paulo F. Beneficial effects of interferon alfa-2b in Behçet's disease. Arthritis and rheumatism 1993; 36:1025-1026
6. Feron EJ, Rothova A, Van Hagen PM, Baarsma GS, Suttorp-Schulten MS. Interferon alfa 2b for refractory ocular Behçet's disease. Lancet 1994; 343:1428.
7. Münke H, Stöckman F, Ramadori G. Possible association between Behçet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. The New England Journal of Medicine 1995; 332: 400-401
8. Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 617-619

9. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y Direskenli H, Akoğul T, Yazıcı H. Systemic alpha interferon 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:1098-1100
10. Azizerli G, Sarica R, Köse A, Ovul C, Kavala M, Kayabalı M, Erkan F, Kural Z. The role of interferon alfa 2a in the management of Behçet's disease. *Dermatology* 1996; 192: 239-241
11. Uysal Y, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Abbanoğlu F. Klasik üveit tedavisine rağmen sık rekürrens gösteren olgularda interferon kullanımı. *TOD XXIX. Ulusal Kongresi Özet Kitabı, Antalya, 1995; s: 70.*
12. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990; 335: 1078-1080
13. Kemahlioğlu E, Bozkurt F, Kaynak S, Küpelioğlu A, Günenç Ü, Eryıldırım A. HSA ile oluşturulan eksperimental üveitte histopatolojik bulgular . *TOD XXIV Ulusal Oftalmoloji Kongresi Bülteni 1990 pp. 131-133.*
14. Charteris DG, Barton K, McCartney AC, Lightman SL. CD4+ lymphocyte involvement in ocular Behçet's disease. *Autoimmunity* 1992; 12: 201-6.
15. Ulusitalo H. An experimental uveitis induced by bovine serum albumin. A transmission and scanning electron microscopic study . *Acta Ophthalmologica* 1989; 62: 413-424.
16. Saoudi A, Kuhn J, Huygen K, de Kozak Y, Velu T, Goldman M. TH2 activated cells prevent experimental autoimmune uveoretinitis, a TH1-dependent autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1993; 23: 3096-103.
17. Kijlstra, A. The role of cytokines in ocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 885-7.
18. Deschenes J, Freeman WR, Char DH, Garovoy MR. Uveitis : Lymphocyte subpopulation studies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105:246-51,
19. Krown SE. Interferon as treatment . *Interferon-7* . 1986, pp. 205
20. Bayraktar Z, Sobacı G, Öztürk F, Can C, Avsever G. Tavşanlarda deneysel üveit modelinde interferon tedavi sonuçları. *TOD. XXVI. Ulusal Kongre Bülteni. 1992. pp. 251-5.*
21. Kulkarni P. Mechanism of action of anti-inflammatory agents in endotoksin-induced uveitis. *X. Icer Abstracts Physiology/Pharmacology. September 1992.*
22. Brodeur BR, Merigan TC. Suppressive effect of interferon on the humoral immune response to sheep red blood cells in mice . *J Immunology* 1974; 113: 1319-25.
23. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1010-16.
24. Georgius S, Monastrili A, Pasmatzis E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon alpha in Behçet's disease. *J Intern Med* 1998; 243: 367-72.
25. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Pirraglia MP, Priori R, Valesini G. Interferon alpha for ocular Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 720-2.